

**Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Myokardiale Funktion des linken Atriums
in der Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Braunauer

aus Zwettl-Niederösterreich

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
Kurzzusammenfassung	7
Abstract	8
Einführung	9
Methodik	11
Ergebnisse	14
Diskussion.....	20
Literaturverzeichnis	25
Eidesstattliche Versicherung.....	29
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	30
Ausgewählte Publikationen.....	33
Lebenslauf	68
Komplette Publikationsliste	70
Danksagung.....	71

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Frühe LA Strain Veränderung bei einem Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion und normaler LV systolischer und diastolischer Funktion.	Seite 14
Abbildung 2	Häufigkeit von Belastungsdyspnoe bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen und mit eingeschränktem LA Strain ohne geringfügige LV systolische oder diastolische Veränderungen.	Seite 16
Abbildung 3	Bestimmung des LA Füllungsindex.	Seite 17
Abbildung 4	Diagnostische Genauigkeit des LA Füllungsindex erhöhte LV Füllungsdrücke abzuschätzen.	Seite 18
Abbildung 5	Prognostischer Wert von linksatrialen vs. linksventrikulären Parametern bezüglich der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.	Seite 19

Tabellen

Tabelle 1	Klinische und kardiale Eigenschaften der Studienpopulation.	Seite 15
Tabelle 2	Frühe LA funktionelle Abweichungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion.	Seite 15
Tabelle 3	Häufigkeit früher LA Strain Abweichungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion adjustiert nach geringfügigen systolischen oder diastolischen LV Veränderungen.	Seite 16
Tabelle 4	Klinische und kardiale Eigenschaften der Studienpopulation.	Seite 18
Tabelle 5	Assoziation des LA Füllungsindex (E / LA Strain Quotient) mit Dyspnoe und der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.	Seite 19

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) liegt bei über dreißig Prozent aller Menschen über sechzig Jahren vor. Die nicht-invasive Einschätzung der diastolischen linksventrikulären (LV) Funktion erfordert jedoch bislang einen komplexen Algorithmus, der mehrere 2D- und Doppler-Parameter beinhaltet. Anhand einer neuen echokardiographischen Methode, der Speckle-tracking Echokardiographie, kann nun die myokardiale Funktion der einzelnen Herzkammern bestimmt werden. Anhand dieser Methode konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer LVDD eine signifikant erniedrigte myokardiale linksatriale (LA) Funktion aufweisen. Die Nützlichkeit und die klinische Relevanz der Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums in der Diagnostik der LVDD sind jedoch noch unklar. Daher hat diese Arbeit zum Ziel, die Sensitivität der myokardialen LA Funktion als Parameter für frühe kardiale Veränderungen zu untersuchen und die Anwendbarkeit dieses Parameters im Rahmen eines neuen Indexes zu überprüfen.

Methodik: Im ersten Teil dieser Untersuchung wurden 282 Patienten mit erhaltener systolischer und diastolischer LV Funktion gemäß konventioneller Kriterien eingeschlossen. Im zweiten Teil wurden drei Kohorten eingeschlossen, darunter eine Testkohorte mit invasiven Messungen des LV end-diastolischen Drucks ($n = 31$), eine Validierungskohorte von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ($n = 486$) sowie eine Spezifitäts-Validierungskohorte von Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ($n = 120$). Die myokardiale LA Funktion wurde mittels der 2D Speckle-tracking Echokardiographie bestimmt, wobei der LA Strain der zentrale Parameter war.

Ergebnisse: Anhand der myokardialen Funktion des linken Atriums konnten frühe kardiale Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und normaler systolischer und diastolischer LV Funktion gemäß konventioneller Kriterien nachgewiesen werden (Patienten mit vs. ohne Risikofaktoren: LA Strain [%] $29,2 \pm 8,6$ vs. $38,5 \pm 12,6$; Häufigkeit von eingeschränktem LA Strain 18,8% vs. 0%; jeweils $p < 0,01$). Außerdem zeigte ein neuer LA Füllungsindex, der E / LA Strain Quotient, anhand der Testkohorte mit invasiven Messungen des LV end-diastolischen Drucks eine gute diagnostische Genauigkeit für die Bestimmung erhöhter LV Füllungsdrücke (Fläche unter der Kurve 0,82; Grenzwert $> 3,27$ = Sensitivität 83,3%, Spezifität 78,9%). Dies konnte anhand der beiden Validierungskohorten bestätigt werden. Hinsichtlich der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten myokardialen LA Funktion und Dyspnoe sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums stellt eine potentiell nützliche Methode in der Diagnostik der LVDD dar, mit der frühe kardiale Veränderungen erkannt und mit der in Form eines neuen LA Füllungsindex erhöhte LV Füllungsdrücke mit hoher Genauigkeit abgeschätzt werden können.

Abstract

Background: Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is found in more than thirty percent of people over sixty years. To date, non-invasive estimation of left ventricular (LV) diastolic function requires a complex algorithm that includes several 2D- and Doppler-parameters. Based on a novel echocardiographic technique, i.e. speckle-tracking echocardiography, it is now feasible to measure the myocardial function of the various heart chambers. Using this technique, it could be demonstrated that patients with LVDD had significantly impaired myocardial left atrial (LA) function. However, the usefulness and clinical relevance of measuring the myocardial function of the left atrium in the assessment of LVDD remain uncertain. Therefore, the aim of this study was to evaluate the sensitivity of the myocardial LA function as a parameter for early cardiac alterations and the applicability of this parameter within a novel index.

Methods: In the first part of this study, 282 patients with preserved systolic and diastolic LV function according to conventional criteria were included. In the second part, three cohorts were included, a test-cohort with invasive measurements of LV end-diastolic pressure (n=31), a validation-cohort with cardiovascular risk factors (n=486) and a specificity-validation-cohort free of cardiovascular risk factors (n=120). The myocardial LA function was measured using 2D speckle-tracking echocardiography and LA strain was the central parameter.

Results: By means of the myocardial function of the left atrium, early cardiac alterations could be detected in patients with cardiovascular risk factors and preserved systolic and diastolic LV function (patients with vs. without risk factors: LA strain [%] 29.2 ± 8.6 vs. 38.5 ± 12.6 ; rate of impaired LA strain 18.8% vs. 0%; each $p < 0.01$). In addition, a novel LA filling index, i.e. the E / LA strain ratio, showed a good diagnostic performance to determine elevated LV filling pressures using a test-cohort with invasive measurements of LV end-diastolic pressure (area under the curve 0.82, cut-off > 3.27 = sensitivity 83.3%, specificity 78.9%), which could be confirmed using both validation cohorts. Regarding the clinical relevance of these findings, a significant association could be shown between an impaired myocardial LA function and dyspnea as well as heart failure hospitalization at two years.

Conclusion: Measuring the myocardial function of the left atrium is a potentially useful method in the assessment of LVDD. Using this method, early cardiac alterations could be detected and using a novel LA filling index, elevated LV filling pressures can be determined with good diagnostic accuracy.

Einführung

Herzinsuffizienz ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität.¹⁻⁷ Die Prävalenz wird auf etwa 1 – 2% aller Erwachsenen geschätzt, allerdings steigt ihre Häufigkeit mit zunehmendem Alter steil an und betrifft über zehn Prozent aller Menschen über siebenzig Jahren.¹⁻⁷ Anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), einem Parameter der systolischen linksventrikulären (LV) Funktion, wird zwischen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener LVEF unterschieden.^{1,2} Unabhängig von der LVEF besteht bei den meisten Patienten mit Herzinsuffizienz gleichzeitig eine systolische und eine diastolische Dysfunktion.^{1,2} Die LV diastolische Dysfunktion (LVDD) findet jedoch insbesondere in der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF große Beachtung.⁴

Eine diastolische Dysfunktion wird nicht nur bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet, sondern auch bei asymptomatischen Patienten, vor allem jenen mit Diabetes mellitus oder höherem Alter.^{6,7} Die Prävalenz wird mit 35% (24 bis 46%) unter Diabetikern und mit 36% (16 bis 53%) unter Menschen über sechzig Jahren angegeben.^{6,7} Neben Diabetes mellitus und höherem Alter gehören auch die arterielle Hypertonie und die LV Hypertrophie zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine LVDD.⁶⁻⁹ Diese Risikofaktoren führen am ehesten durch fibrotische Veränderungen zu einer eingeschränkten Relaxationsfähigkeit des LV Myokards, zu reduzierten Rückstellungskräften und entsprechend zu einer reduzierten früh-diastolischen Saugwirkung sowie zu erhöhter LV Steifigkeit.⁶⁻⁹ Aufgrund dieser Veränderungen kann der linke Ventrikel nur durch einen Anstieg des Füllungsdrucks adäquat gefüllt werden, weshalb erhöhte LV Füllungsdrücke ohne ein erhöhtes LV end-diastolisches Volumen ein starkes Anzeichen für eine manifeste LVDD darstellen.^{8,9}

Folglich stellt im klinischen Alltag die nicht-invasive Beurteilung der diastolischen LV Funktion eine wichtige Untersuchung dar, zum einen, um bei Patienten mit Dyspnoe eine mögliche Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF von nicht-kardialen Ursachen für Dyspnoe abgrenzen zu können und zum anderen, um bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren den Progress der Erkrankung einschätzen zu können.⁹ Das Mittel der Wahl für die nicht-invasive Beurteilung der diastolischen LV Funktion ist die Echokardiographie.⁹ Es stellt sich hierbei allerdings die Herausforderung, dass für die Einschätzung der diastolischen LV Funktion ein komplexer Algorithmus notwendig ist, der mehrere 2D- und Doppler-Parameter beinhaltet.^{9,10} Dieser Algorithmus der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) zeigt eine bessere diagnostische Genauigkeit als einzelne diastolische Parameter, jedoch bleibt bei einigen Patienten die Diagnose unklar.^{9,11,12} Aus diesem Grund sind neue Parameter notwendig, welche die Diagnostik der LVDD verbessern.⁹

Als möglicher neuer Ansatz wird die Beurteilung des linken Atriums in Betracht gezogen.⁹ Hintergrund dafür ist, dass das linke Atrium während der Öffnung der Mitralklappe in der Diastole in direkter Verbindung zum linken Ventrikel steht, weshalb erhöhte LV Füllungsdrücke im Rahmen einer LVDD auf das linksatriale (LA) Myokard übertragen werden.¹³⁻¹⁹ Die daraus

resultierenden Folgen umfassen einen erhöhten LA Druck, eine erhöhte LA Wandspannung, eine Verminderung der pulmonalvenösen Entleerung und eine verminderte LA Füllung.¹³⁻¹⁹ Diese Folgen stellen mögliche pathophysiologische Korrelate für Veränderungen am linken Atrium bei diesen Patienten dar.¹³⁻¹⁹ Zudem kann das linke Atrium durch seine Fähigkeit zur passiven Dehnung und aktiven Kontraktion die Füllung des linken Ventrikels optimieren und frühe Einschränkungen der LV Funktion kompensieren.¹⁶⁻¹⁹ Auf Grundlage dessen findet die „LA Insuffizienz“ im Rahmen einer Herzinsuffizienz zunehmende Beachtung.¹⁶⁻¹⁹ Bislang wird der LA Volumen Index, der das Volumen des linken Atriums in Relation zur Körperoberfläche stellt, als einziger LA Parameter von der ASE und der EACVI zur Einschätzung der diastolischen LV Funktion empfohlen.⁹ Während dieser volumetrische LA Parameter den kumulativen Effekt von erhöhten LV Füllungsdrücken über die Zeit adäquat widerspiegelt, ist dessen Aussagekraft in frühen Krankheitsstadien jedoch begrenzt.^{9,19-21}

Mit der 2D Speckle-tracking Echokardiographie steht eine neue Methode zur Beurteilung des linken Atriums zu Verfügung, anhand derer die myokardiale LA Funktion (i.e. LA Strain) bestimmt werden kann.^{22,23} Dafür werden Markierungspunkte, sogenannte „Speckles“, gleichmäßig innerhalb des Myokards in standardmäßigen echokardiographischen B-Modus Bildern verteilt und von einer semi-automatisierten Software Bild-für-Bild während des Herzzyklus verfolgt.^{22,23} Die dadurch aufgezeichnete Bewegung dieser Markierungspunkte beschreibt die prozentuale Verformung des Myokards, welche als „Strain“ Wert angegeben wird.^{22,23} Diese Technik wurde zwar ursprünglich zur Untersuchung des linken Ventrikels entwickelt, große Studien zeigten aber auch eine gute Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit bei der Anwendung am linken Atrium.^{24,25} In früheren Studien wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem LA Strain und der LVDD gezeigt.²⁶⁻²⁸ Es bleibt jedoch unklar, ob die Messung der myokardialen LA Funktion einen Stellenwert über konventionelle Parameter der diastolischen LV Funktion hinaus, innehat.

In meiner Dissertation werde ich untersuchen, ob anhand des LA Strains frühe kardiale Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und normaler systolischer und diastolischer LV Funktion gemäß konventioneller Kriterien nachgewiesen werden können. Außerdem werde ich testen, ob es mittels einer Integration der LV und LA Funktion in Form eines LA Füllungsindex (i.e. E / LA Strain Quotient) gelingt, erhöhte LV Füllungsdrücke abzuschätzen. Folglich ist es das Ziel dieser Arbeit, anhand von zwei umschriebenen klinischen Anwendungen die Nützlichkeit und die klinische Relevanz der Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums in der Diagnostik der LVDD zu untersuchen.

Methodik

Studienteilnehmer

Diese Untersuchung erfolgte als retrospektive Analyse von Querschnittsdaten. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Echokardiographie-Labor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Campus Virchow Klinikum zwischen 2009 und 2015 untersucht wurden. Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt: Normale LVEF, Sinusrhythmus sowie kein Vorhofflimmern in den vorausgegangenen drei Monaten und keine signifikante Klappenvitien. In Anlehnung an die Empfehlungen für die Diagnostik der LVDD der ASE und der EACVI⁹ wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt: Signifikante Klappenvitien (zumindest milde Klappenstenose, moderate oder schwere Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, schwere Pulmonal- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz), signifikante Verkalkung des Mitrallannulus (≥ 5 mm), ventrikulärer Schrittmacherrhythmus und Patienten, die sich einer Herzklappenchirurgie oder -intervention unterzogen haben. Zusätzlich wurden Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen, falls die Ultraschall-Bildqualität für Analysen mittels 2D Speckle-tracking Echokardiographie in mindestens einem LA Segment nicht ausreichte. Um nicht-kardiale Ursachen für Dyspnoe auszuschließen, wurden darüber hinaus Patienten mit schweren Lungenerkrankungen (jene mit Bedarf an Sauerstoff-Langzeittherapie oder Glukokortikoiden), Patienten mit schweren Nierenerkrankungen (jene unter Dialyse oder mit einer Indikation für eine Nierentransplantation) und Patienten mit schweren Lebererkrankungen (jene mit Child-Pugh Klasse B oder C, oder mit einer Indikation für eine Lebertransplantation) von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Von dieser Gesamtkohorte wurden abhängig von der jeweiligen Fragestellung bestimmte Untergruppen ausgewählt. Für die Untersuchung früher kardialer Veränderungen wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen eingeschlossen, wie jene mit arterieller Hypertonie (systolischer oder diastolischer Blutdruck $\geq 140/90$ oder Verwendung von anti-hypertensiven Medikamenten), Diabetes mellitus (Nüchtern-Blutzucker ≥ 126 mg/dl, HbA_{1c} $\geq 6,5$ oder anti-diabetische Behandlung) oder einer koronaren Herzerkrankung (Zustand nach akutem Koronarsyndrom oder koronarer Revaskularisierung) und normaler systolischer und diastolischer Funktion. Gemäß den Kriterien der ASE und der EACVI, wurde eine normale systolische Funktion definiert als LVEF $\geq 52\%$ bei Männern und $\geq 54\%$ bei Frauen und eine normale diastolische Funktion wurde definiert anhand des Algorithmus der ASE und der EACVI. Zusätzlich wurden nur Patienten mit einem durchschnittlichen mitralen E/e'-Quotienten < 14 und einem LA Volumen Index < 34 ml/m² eingeschlossen, um Patienten mit erhöhten LV Füllungsdrücken auszuschließen. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe ähnlichen Alters ohne ein erhöhtes Risiko für kardiale Veränderungen eingeschlossen. Für die Untersuchung des LA Füllungsindex wurden Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, oder einer koronaren Herzerkrankung eingeschlossen. Innerhalb dieser Population wurden zuerst jene Patienten ausgewählt, bei denen

invasive Messungen des LV Füllungsdrucks innerhalb von 72 Stunden vor oder nach der echokardiographischen Untersuchung vorlagen. Diese Patienten wurden als Testkohorte bezeichnet. Die verbleibenden Patienten wurden als Validierungskohorte herangezogen. Zusätzlich wurden Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder kardiovaskuläre Erkrankungen als Spezifitäts-Validierungskohorte eingeschlossen.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin stimmte diesem Forschungsprojekt zu und alle Studienteilnehmer erteilten deren informiertes Einverständnis.

Transthorakale Echokardiografische Analyse

Die Patienten wurden anhand eines Vivid 7 or E9 (GE Healthcare) Ultraschallgeräts untersucht. Alle Messungen wurden unter Bedingungen respiratorischer (Atemfrequenz $< 20/\text{min}$), hämodynamischer (systolischer Blutdruck 90-160 mmHg) und elektrischer (Herzfrequenz 51-99/min) Stabilität durchgeführt und es wurde jeweils der Mittelwert aus drei Messungen berechnet. 2D- und Doppler-Messungen wurden gemäß der Empfehlungen der ASE und der EACVI durchgeführt und eine normale LVEF wurde definiert als $\text{LVEF} \geq 52\%$ bei Männern und $\geq 54\%$ bei Frauen unter Verwendung der Scheibchensummationsmethode nach Simpson.^{9,10} Ebenso wurde die LVDD gemäß der aktuellen Empfehlungen der ASE und der EACVI (aus 2016) definiert und zwar als $> 50\%$ (oder ≥ 3) der folgenden Kriterien: I) maximale e' Geschwindigkeit $< 7 \text{ cm/s}$ septal oder $< 10 \text{ cm/s}$ lateral unter Verwendung von Gewebe-Doppler-Ultraschall; II) durchschnittlicher mitraler E/e' Quotient > 14 ; III) maximaler LA Volumen Index $> 34 \text{ ml/m}^2$; und IV) maximale Trikuspidalinsuffizienz-Jet-Geschwindigkeit (TR) $> 2,8 \text{ m/s}$.⁹ Eine normale diastolische LV Funktion wurde definiert als $< 50\%$ (oder ≤ 1) oder oben-geannten Kriterien und eine unklare LV diastolische Funktion wurde definiert als 50% (oder 2) dieser Kriterien.⁹ Im Weiteren wurde der Schweregrad der LVDD entsprechend der Empfehlung der ASE und der EACVI folgendermaßen bestimmt: milde LVDD (Grad I) = $E/A \leq 0,8$ und $E \leq 50 \text{ cm/s}$ oder ≥ 2 negative Kriterien [LA Volumen Index $> 34 \text{ ml/m}^2$, $E/e' > 14$, oder $\text{TR} > 2,8 \text{ m/s}$]; moderate LVDD (Grad II) = $E/A \leq 0,8 + E > 50 \text{ cm/s}$ oder $E/A > 0,8 - < 2 + \geq 2$ positive Kriterien [LA Volumen Index $> 34 \text{ ml/m}^2$, $E/e' > 14$ oder $\text{TR} > 2,8 \text{ m/s}$]; und schwere LVDD (Grad III) = $E/A \geq 2$.⁹ Zusätzlich wurden gemäß der Empfehlungen der ASE und der EACVI erhöhte LV Füllungsdrücke angenommen, wenn eine moderate oder schwere LVDD vorlag.⁹

Die myokardiale Funktion des linken Atriums wurde mittels der 2D Speckle-tracking Echokardiographie bestimmt, wobei der LA Strain der zentrale Parameter war. Der LA Strain wurde festgelegt als Durchschnitt des longitudinalen positiven Höchstwerts des LA Strains aller LA Segmente im apikalen 4- und 2- Kammer Blick und er wurde unter einer Bildfrequenz von 50-80 Bildern pro Sekunde analysiert. Es wurde der Mittelwert aus drei Messungen berechnet und der Beginn des QRS-Komplexes wurde als Referenzpunkt gewählt. Diese Analysen erfolgten off-line, unter Verwendung des Ultraschall-Software-Pakets von GE (Version 113.0) und verblindet gegenüber den klinischen Eigenschaften der Patienten. Die Reproduzierbarkeit des LA Strains wurde an zwanzig zufällig ausgewählten Patienten getestet und erwies sich als angemessen (Intra-

und Interuntersucher Variabilität: absolute Mittelwert-Differenz $0,18 \pm 0,51$ und $0,49 \pm 1,02$; Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient 0,99 [95% KI 0,98 – 0,99] und 0,98 [95% KI 0,95 – 0,99]).

Der LA Füllungsindex wurde festgelegt als Quotient aus der mitralen früh-diastolischen E Geschwindigkeit und dem LA Strain (E / LA Strain Quotient).²⁹ Der LA Strain wurde wie oben dargelegt gemessen, die mitrale E Geschwindigkeit wurde unter Verwendung von gepulstem Doppler zwischen den Spitzen der Segel der Mitralklappe gemessen. Die Reproduzierbarkeit des LA Füllungsindexes wurde ebenso an zwanzig zufällig ausgewählten Patienten getestet und erwies sich als adäquat (Intra- und Interuntersucher Variabilität: absolute Mittelwert-Differenz $0,13 \pm 0,12$ und $0,42 \pm 0,34$; Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient 0,998 [95% KI 0,995 – 0,999] und 0,983 [95% KI 0,957 – 0,993]).

Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt und dichotome Daten als Prozentsätze. Um Unterschiede zwischen zwei kontinuierlichen Variablen zu vergleichen, wurde der Student's t-Test verwendet. Um Unterschiede zwischen zwei kategorialen Variablen zu vergleichen, wurde abhängig von der Fallzahl der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-exakt-Test verwendet. Vergleiche zwischen drei oder mehr Gruppen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Der Zusammenhang zweier kontinuierlicher Variablen wurde mittels einfacher linearer Regressionsanalyse berechnet (mit dem β -Koeffizienten als Hauptanalyse), während der Zusammenhang zweier dichotomer Variablen mittels logistischer Regressionsanalyse berechnet wurde (mit der Odds Ratio [OR] als Hauptanalyse). Die diagnostische Genauigkeit des LA Strains bzw. des LA Füllungsindexes, wurde anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve berechnet. Der optimale Grenzwert für einen erhöhten LA Füllungsindex wurde anhand des Youden-Indexes bestimmt.

Darüber hinaus wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem LA Füllungsindex und dem Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (definiert als Herzinsuffizienz mit Bedarf der Hospitalisierung für Kompensierung und Behandlung) innerhalb von zwei Jahren zu ermitteln. Dafür wurden zwischen 2016 und 2017 die digitalen Krankenakten der Patienten durchgesehen. Zusätzlich wurde in dieser retrospektiven Post-hoc-Analyse auch der Zusammenhang zwischen dem LA Füllungsindex und invasiv gemessenen LV Füllungsdrücken untersucht, indem jene Patienten berücksichtigt wurden, bei denen invasive Messungen des LV end-diastolischen Drucks (LVEDP) innerhalb von sieben Tagen vor oder nach der echokardiographischen Untersuchung vorlagen. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 23.0 (IBM) und MedCalc 19.1 (MedCalc Software bvba) durchgeführt. Unterschiede mit einem P-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse

Früher Nachweis von kardialen Veränderungen mittels des LA Strains

In diese Untersuchung wurden 282 Patienten eingeschlossen (234 Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen und 48 Kontrollen ähnlichen Alters ohne ein erhöhtes Risiko) und mittels 2D Speckle-tracking Echokardiographie untersucht (Abbildung 1 und Tabelle 1). Anhand des LA Strains konnten frühe kardiale Veränderungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion und normaler systolischer und diastolischer LV Funktion gemäß konventioneller Kriterien nachgewiesen werden. (Häufigkeit früher kardialer Veränderungen: 18,8% vs. andere LA Funktionsparameter < 8%; Tabelle 2). Der LA Strain konnte auch dann noch kardiale Veränderungen nachweisen, wenn selbst geringfügige systolische und diastolische LV Abweichungen ausgeschlossen wurden (Häufigkeit: 13,9% und 6,8%; Tabelle 3). Dennoch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten myokardialen LA Funktion und geringfügigen systolischen und diastolischen Veränderungen (Eingeschränkter LV globaler longitudinaler systolischer Strain OR = 5,8 [2,6 – 12,8] und eingeschränkte mitrale e' Geschwindigkeit OR = 4,4 [1,6 – 11,8]). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zeigte sich in der signifikant häufiger vorkommenden Belastungsdyspnoe bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen und einem eingeschränkten LA Strain im Vergleich zu Patienten mit normalem LA Strain (bei allen Patienten: 47,7% vs. 20,5%; $p < 0,01$; bei Ausschluss von Patienten mit geringfügigen systolischen oder diastolischen Veränderungen siehe Abbildung 2).

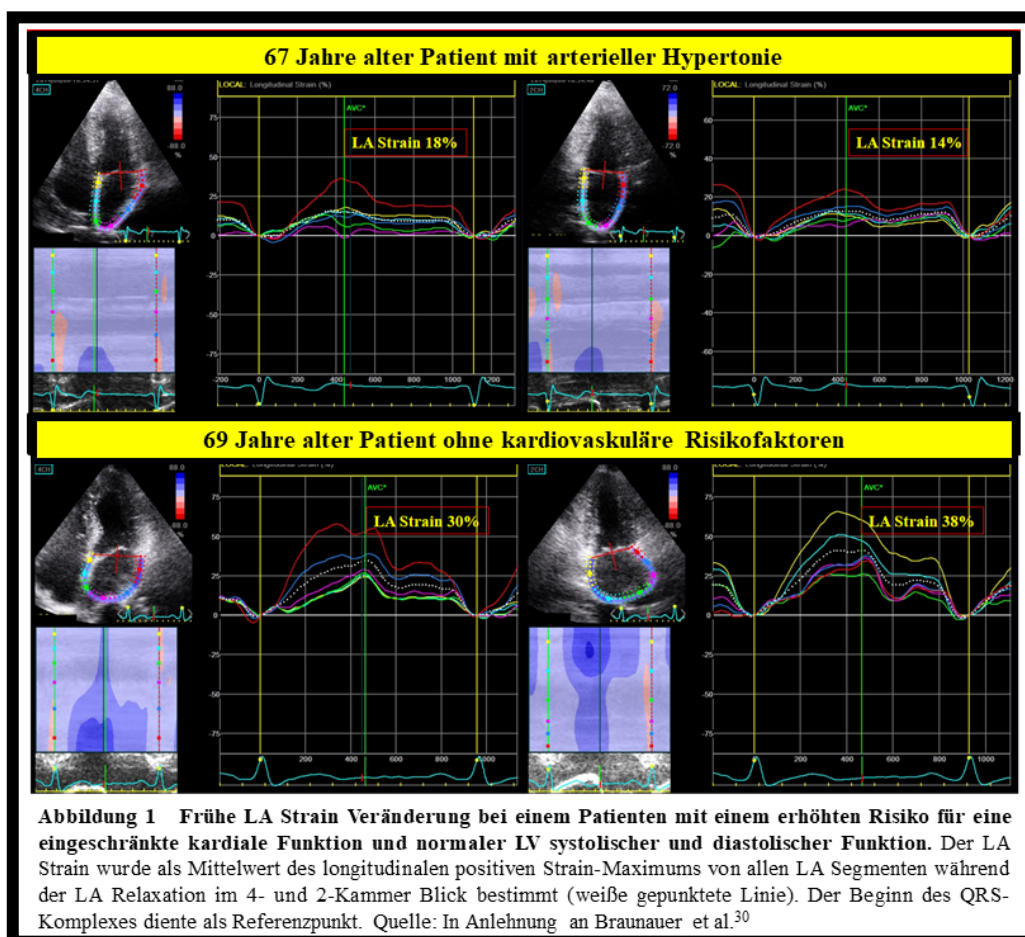


Tabelle 1 Klinische und kardiale Eigenschaften der Studienpopulation.

	Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen (n = 234)	Kontrollen ähnlichen Alters (n = 48)	P-Wert
Klinische Eigenschaften			
Alter, Jahre	60,8 ± 11,3	58,5 ± 7,9	0,09
Männer	59,4%	41,7%	0,03
Body Mass Index, kg/m ²	26,9 ± 4,5	24,5 ± 2,6	< 0,01
Arterielle Hypertonie (HTN)	94,4%	0%	n/a
isolierte HTN	56,4%	0%	n/a
Diabetes Mellitus (DM)	27,4%	0%	n/a
isolierter DM	17,1%	0%	n/a
Koronare Herzerkrankung (KHK)	26,5%	0%	n/a
isolierte KHK	16,2%	0%	n/a
Kardiale Eigenschaften			
LV Ejektionsfraktion (LVEF), %	62,5 ± 5,6	62,3 ± 4,6	0,80
LVEF < 52% bei Männern oder < 54% bei Frauen	0%	0%	n/a
LV Globaler Longitudinaler Systolischer Strain (GLS), %	19,0 ± 2,9	20,5 ± 2,8	< 0,01
Mitrales septales e' (TDI), cm/s	6,4 ± 1,8	8,6 ± 2,6	< 0,01
Mitrales laterales e' (TDI), cm/s	8,8 ± 2,3	11,2 ± 2,7	< 0,01
Mitraler E/e' Quotient (E/e')	8,9 ± 2,5	7,3 ± 2,1	< 0,01
E/e' > 14	0%	0%	n/a
LA Volumen Index (LAVI), ml/m ²	22,8 ± 5,6	19,7 ± 4,8	< 0,01
LAVI > 34 ml/m ²	0%	0%	n/a
Trikuspidalinsuffizienz-Jet-Geschwindigkeit, m/s	2,07 ± 0,3	1,96 ± 0,3	0,05
Unklare LV Diastolische Funktion (2016 ASE Kriterien)	0%	0%	n/a
LV diastolische Dysfunktion (2016 ASE Kriterien)	0%	0%	n/a
GLS (in absoluten Werten) < 16%	14,1%	4,2%	0,09
Mitrales septales e' < 7 cm/s oder laterales e' < 10 cm/s	68,4%	27,1%	< 0,01

Die Werte sind als Mittelwert ± SD oder als Prozentsätze dargestellt. e' = septale oder laterale frühdiastolische Geschwindigkeit am Mitralannulus unter Verwendung von Gewebe-Doppler-Ultraschall (TDI); ASE = American Society of Echocardiography; „isolierter DM“ = DM ohne KHK; „isolierte KHK“ = KHK ohne DM; Die Trikuspidalinsuffizienz-Jet-Geschwindigkeit war bei 83,7% der Studienpopulation verfügbar. Quelle: In Anlehnung an Braunauer et al.³⁰

**Tabelle 2 Frühe LA funktionelle Abweichungen
bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion.**

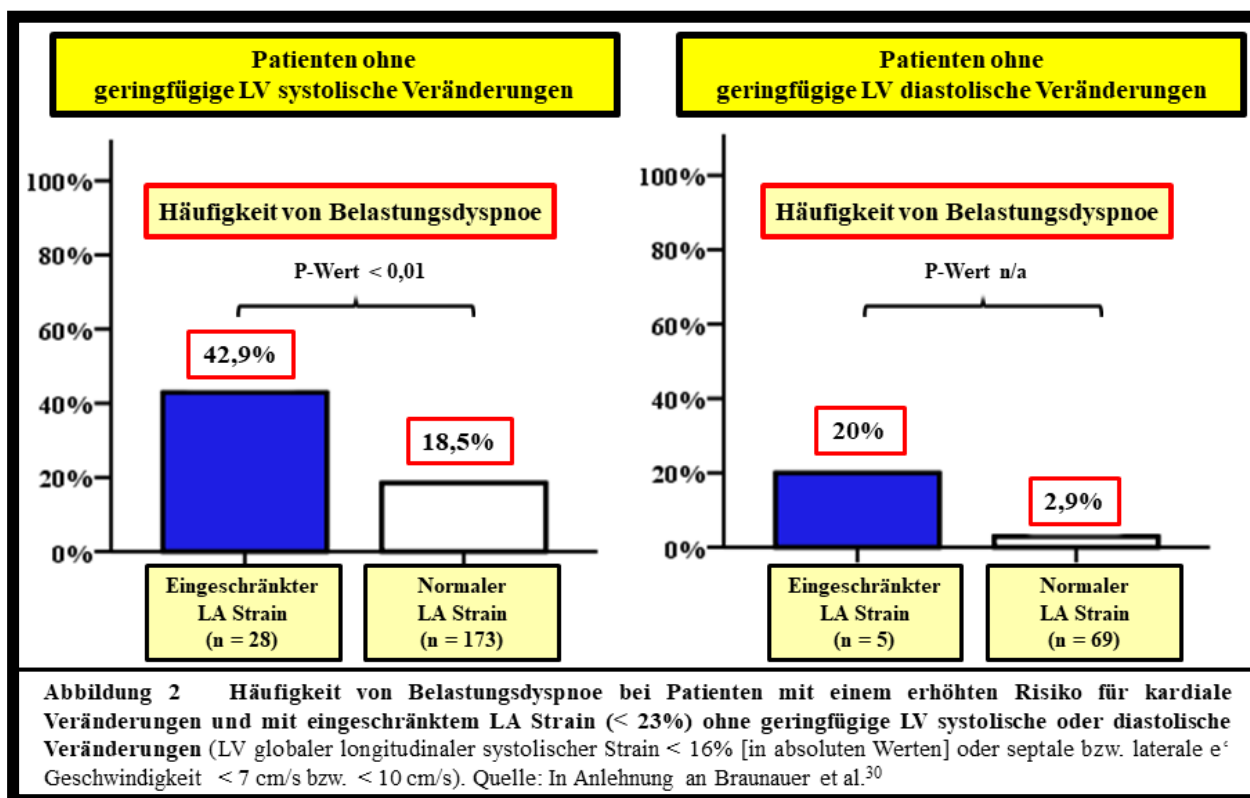
	Kontrollen (n = 48)	Alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen (n = 234)	isolierte HTN (n = 132)	isolierter DM (n = 40)	isolierte KHK (n = 38)
LA Strain					
Absolute Werte, %	38,5 ± 12,6	29,2 ± 8,6*	30,3 ± 8,2*	29,9 ± 9,8*	26,5 ± 7,5*
LA Strain < 23%	0%	18,8%*	11,4%*	20%*	26,3%*
LASRa					
Absolute Werte, s ⁻¹	2,30 ± 0,7	1,73 ± 0,5*	1,78 ± 0,5*	1,78 ± 0,5*	1,55 ± 0,4*
LASRa < 0,90 s ⁻¹	0%	3,8%	2,3%	7,5%	5,3%
LAEF					
Absolute Werte, %	65,3 ± 7,2	63,1 ± 9,9	63,1 ± 8,9	63,0 ± 11,5	62,1 ± 11,4
LAEF < 50%	2,1%	7,3%	5,3%	12,5%*	5,3%
LAEI					
Absolute Werte, %	200,8 ± 62	192,3 ± 88	188,3 ± 79	199,8 ± 105	192,4 ± 104
LAEI < 73%	0%	3,8%	3,8%	5%	2,6%

Die Werte sind als Mittelwert ± SD oder als Prozentsätze dargestellt. LA Sra = LA Strain Rate longitudinaler negativer Peak während der LA Kontraktion (in absoluten Werten). LAEF = LA totale Entleerungsfraktion ([maximales Volumen – minimales Volumen] / maximales Volumen); LAEI = LA Expansionsindex ([maximales Volumen – minimales Volumen] / minimales Volumen); „isolierter DM“ = DM ohne KHK; „isolierte KHK“ = KHK ohne DM; *statistisch signifikante Ergebnisse im Vergleich der Patienten mit Risikofaktoren vs. Kontrollen. Quelle: In Anlehnung an Braunauer et al.³⁰

Tabelle 3 Häufigkeit früher LA Strain Abweichungen bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte kardiale Funktion adjustiert nach geringfügigen systolischen oder diastolischen LV Veränderungen.

	Kontrollen (n = 48)	Alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Veränderungen (n = 234)	isolierte HTN (n = 132)	isolierter DM (n = 40)	isolierte KHK (n = 38)
Normaler LV globaler longitudinaler systolischer Strain					
LA Strain, %	38,1 ± 12,1	30,1 ± 8,5*	31,1 ± 8,0*	31,8 ± 9,5*	26,4 ± 7,0*
LA Strain < 23%	0%	13,9%*	7,6%	9,7%	24,2%*
Eingeschränkter LV globaler longitudinaler systolischer Strain					
LA Strain, %	n/a #	23,7 ± 7,3	23,5 ± 6,2	23,4 ± 8,2	27,1 ± 11,0
LA Strain < 23%	0%	48,5%	42,9%	55,6%	40%
Normale septale und laterale mitrale e' Geschwindigkeit					
LA Strain, %	39,5 ± 12,7	32,5 ± 8,7*	32,5 ± 8,3*	38,6 ± 10,5*	27,2 ± 4,9*
LA Strain < 23%	0%	6,8%	5,9%	0%	10,0%
Eingeschränkte septale oder laterale mitrale e' Geschwindigkeit					
LA Strain, %	36,0 ± 12,7	27,7 ± 8,1*	28,9 ± 7,8	27,0 ± 7,7*	26,2 ± 8,2*
LA Strain < 23%	0%	24,4%	14,8%	26,7%	32,1%*

Die Werte sind als Mittelwert ± SD oder als Prozentsätze dargestellt. Eingeschränkter LV globaler longitudinaler systolischer Strain (GLS) = GLS < 16% (in absoluten Werten); Eingeschränkte septale oder laterale e' Geschwindigkeit = septales e' < 7 cm/s oder laterales e' < 10 cm/s; „isolierter DM“ = DM ohne KHK; „isolierte KHK“ = KHK ohne DM; *statistisch signifikante Ergebnisse im Vergleich der Patienten mit Risikofaktoren vs. Kontrollen; #Unter den Kontrollen hatten nur zwei Patienten eingeschränkten GLS, weshalb die Berechnung des Mittelwerts nicht anwendbar war. Quelle: In Anlehnung an Braunauer et al.³⁰



Mögliche Nützlichkeit und klinische Relevanz eines neuen LA Füllungsindexes erhöhte LV Füllungsdrücke abzuschätzen

In diese Untersuchung wurden drei Kohorten eingeschlossen, eine Testkohorte mit invasiven Messungen des LV end-diastolischen Drucks ($n = 31$), eine Validierungskohorte von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ($n = 486$) sowie eine Spezifitäts-Validierungskohorte von Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ($n = 120$) (Tabelle 4). Der LA Füllungsindex (i.e. E / LA Strain Quotient; Abbildung 3) zeigte anhand der Testkohorte mit invasiven Messungen des LV end-diastolischen Drucks eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Bestimmung erhöhter LV Füllungsdrücke (AUC 0,82; Grenzwert $> 3,27 =$ Sensitivität 83,3%, Spezifität 78,9%, Abbildung 4). Dies konnte in der Validierungskohorte unter Verwendung der 2016 ASE/EACVI Kriterien (AUC 0,91; Grenzwert $> 3,27 =$ Sensitivität 88,1%, Spezifität 77,6%, Abbildung 4) ebenso wie in der Spezifitäts-Validierungskohorte (Grenzwert $> 3,27 =$ Spezifität 98,3%) bestätigt werden. Außerdem konnte anhand des LA Füllungsindex ein erhöhter invasiv gemessener Füllungsdruck mit höherer Genauigkeit bestimmt werden als durch konventionelle diastolische Parameter ($E/e' > 14 =$ Sensitivität 41,6%, Spezifität 84,2%; $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2 =$ Sensitivität 25%, Spezifität 89,4%, $E/A \geq 2 =$ Sensitivität 16,6%, Spezifität 100%). Hinsichtlich der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten LA Füllungsindex und der Belastungsdyspnoe sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren (Odds Ratio 4,4 [2,9 – 6,7] bzw. 4,3 [1,8 – 10,5]; Tabelle 5). Diese Assoziation bestand auch nach einer Adjustierung nach klinischen oder diastolischen Variablen. Zusätzlich zeigte sich in einem Vergleich zwischen LV und LA diastolischen Parametern, dass alle LA Parameter enger mit der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz assoziiert waren, als die LV Parameter (Abbildung 5).

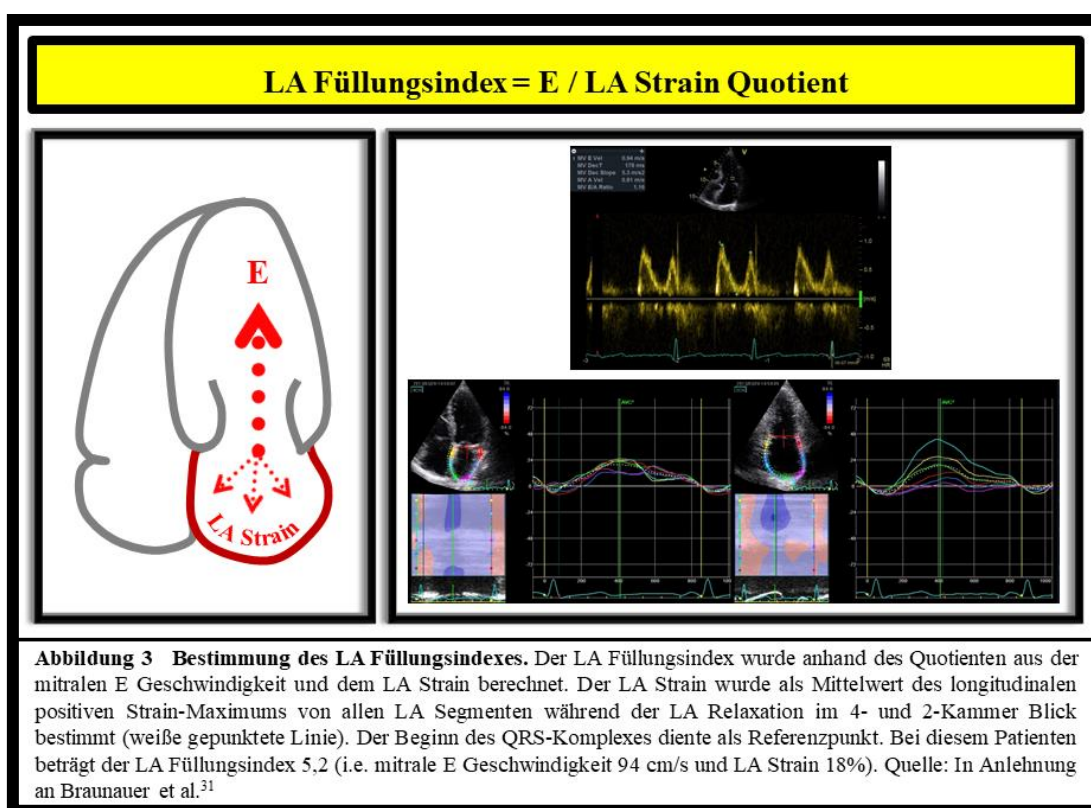


Tabelle 4 Klinische und kardiale Eigenschaften der Studienpopulation.

	Testkohorte (n = 31)	Validierungskohorte (n = 486)	Spezifitäts- Validierungskohorte (n = 120)
Klinische Eigenschaften			
Alter, Jahre	71,2 ± 8,9	67,7 ± 13,2	37,9 ± 14,1
Frauen	41,9%	46,3%	57,5%
Body Mass Index, kg/m ²	28,4 ± 3,9	27,4 ± 4,8	23,9 ± 2,5
Systolischer Blutdruck, mmHg	136,6 ± 19,5	135,9 ± 14,9	119,7 ± 8,6
Diastolischer Blutdruck, mmHg	76,7 ± 11,4	80,5 ± 11,2	71,5 ± 7,9
Herzfrequenz, Schläge pro Minute	70,8 ± 10,7	71,2 ± 9,2	71,7 ± 7,8
Arterielle Hypertonie	100%	94,7%	0%
Diabetes Mellitus	54,8%	29%	0%
Koronare Herzerkrankung	74,2%	31,3%	0%
Kardiale Eigenschaften			
LV Ejektionsfraktion, %	63,4 ± 7,6	62,0 ± 5,6	62,4 ± 5,4
LV globaler longitudinaler Strain (GLS), %	19,3 ± 2,9	18,7 ± 2,8	20,2 ± 2,3
LV Masse, g/m ²	105,5 ± 24,0	100,0 ± 25,2	70,9 ± 17,7
Mitrales septales e' (TDI), cm/s	5,6 ± 1,4	5,4 ± 1,9	10,5 ± 2,2
Mitrales laterales e' (TDI), cm/s	7,3 ± 1,8	7,6 ± 2,4	13,2 ± 2,5
Mitrale E Geschwindigkeit, cm/s	81,1 ± 27,4	70,6 ± 21,4	72,5 ± 15,6
Mitraler E/e' Quotient	12,9 ± 4,2	11,8 ± 5,3	6,2 ± 1,4
LA maximaler Volumen Index (LAVI), ml/m ²	27,7 ± 9,0	27,1 ± 10,1	19,1 ± 5,4
LA Strain, %	25,5 ± 9,2	26,7 ± 9,7	40,6 ± 12,1
LA Füllungsindex (E / LA Strain Quotient)	3,83 ± 2,86	3,02 ± 1,65	1,91 ± 0,62
Trikuspidalinsuffizienz-Jet-Geschwindigkeit, m/s	2,36 ± 0,54	2,23 ± 0,49	1,84 ± 0,23

Die Werte sind als Mittelwert ± SD oder als Prozentsätze dargestellt. e' = septale oder laterale frühdiastolische Geschwindigkeit am Mitralannulus unter Verwendung von Gewebe-Doppler-Ultraschall (TDI); E = mitrale frühdiastolische Höchstgeschwindigkeit; Die Trikuspidalinsuffizienz-Jet-Geschwindigkeit war bei 26 Patienten der Testkohorte, bei 428 Patienten der Validierungskohorte und bei allen Patienten der Spezifitäts-Validierungskohorte verfügbar. Quelle: In Anlehnung an Braunauer et al.³¹

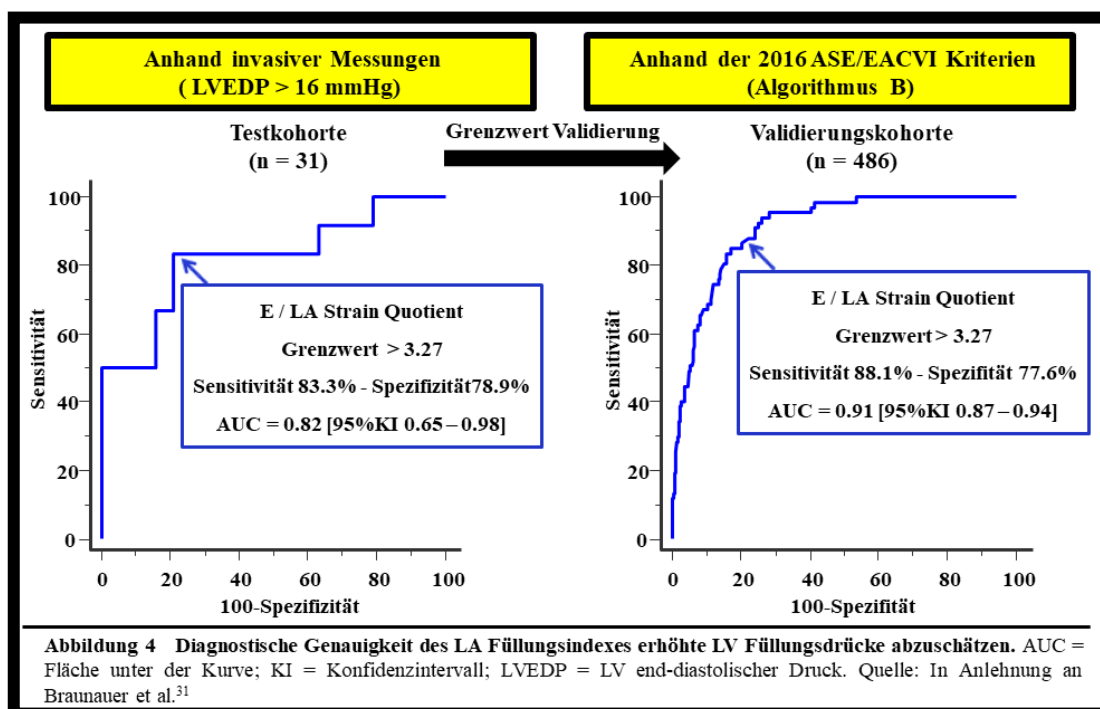
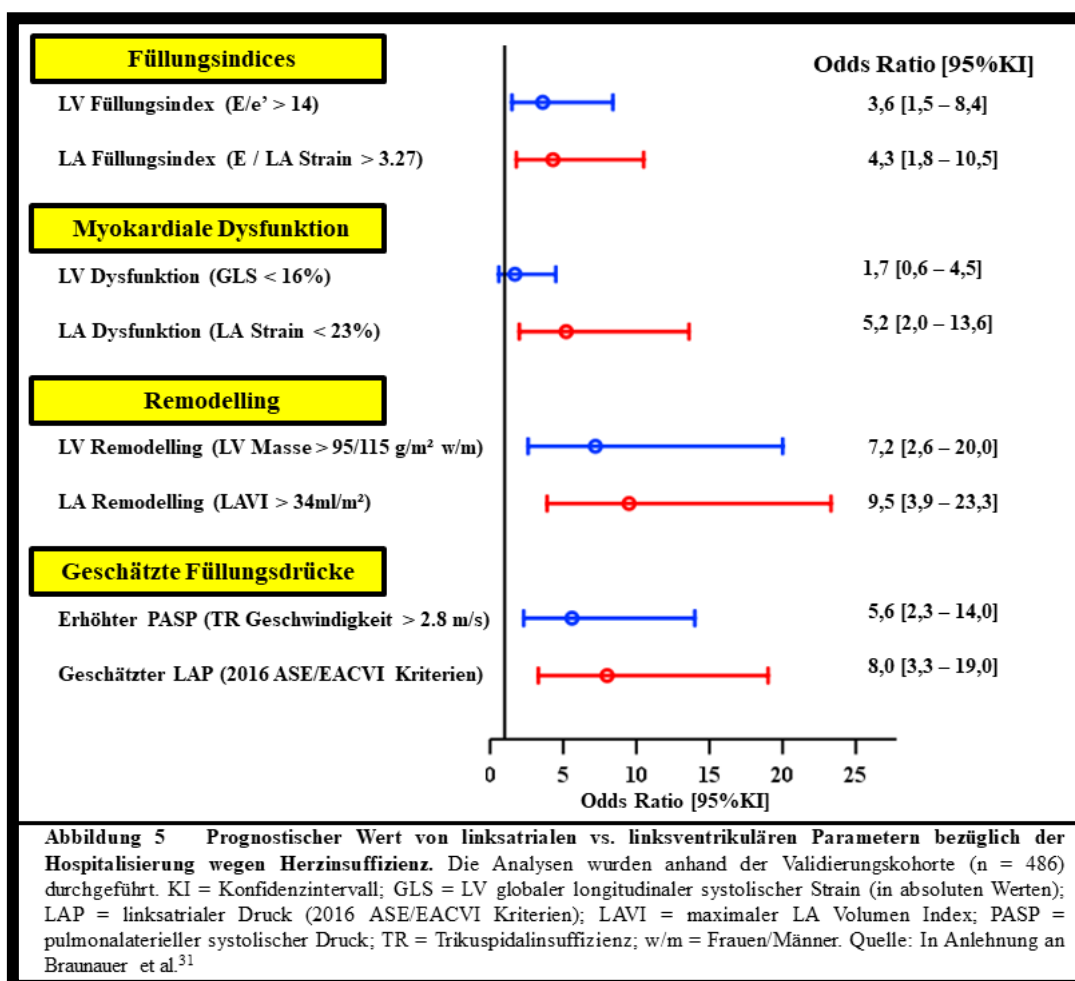


Tabelle 5 Assoziation des LA Füllungsindex (E / LA Strain Quotient) mit Dyspnoe und der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

	Belastungsdyspnoe		NYHA Klasse III/IV		HI-Hospitalisierung innerhalb von 2 Jahren	
	OR [95%KI]	P-Wert	OR [95%KI]	P-Wert	OR [95%KI]	P-Wert
Unadjustiert	4,4 [2,9 – 6,7]	< 0,01	4,5 [2,5 – 8,0]	<0,01	4,3 [1,8 – 10,5]	< 0,01
Adjustiert nach Alter und Geschlecht	4,2 [2,7 – 6,4]	< 0,01	4,2 [2,3 – 7,5]	<0,01	4,1 [1,7 – 10,2]	< 0,01
Adjustiert nach geschätzter GFR (< 60 ml/min/1.73m ²)	4,3 [2,8 – 6,6]	< 0,01	3,4 [1,9 – 6,3]	<0,01	4,1 [1,6 – 10,6]	< 0,01
Adjustiert nach dem LV Masseindex (> 95/115 g/m ² w/m)	4,4 [2,9 – 6,6]	< 0,01	4,2 [2,3 – 7,6]	<0,01	3,7 [1,5 – 9,2]	< 0,01
Adjustiert nach GLS (< 16%)	4,0 [2,6 – 6,1]	< 0,01	3,4 [1,9 – 6,2]	<0,01	4,2 [1,7 – 10,5]	< 0,01
Adjustiert nach E/e' (> 14)	2,5 [1,5 – 3,9]	< 0,01	3,0 [1,6 – 5,8]	<0,01	3,1 [1,2 – 8,4]	0,02
Adjustiert nach E/A (> 2)	4,5 [3,0 – 6,7]	< 0,01	4,5 [2,5 – 8,1]	<0,01	4,4 [1,8 – 10,5]	< 0,01
Adjustiert nach LAVI (> 34 ml/m ²)	4,1 [2,7 – 6,3]	< 0,01	4,0 [2,2 – 7,4]	<0,01	2,5 [0,99 – 6,5]	0,05
Adjustiert nach septalem (< 7 cm/s) oder lateralem e' (< 10 cm/s)	4,2 [2,7 – 6,6]	< 0,01	4,0 [2,2 – 7,1]	<0,01	3,8 [1,6 – 9,2]	< 0,01
Adjustiert nach der TR Geschwindigkeit (> 2,8 m/s)	3,5 [2,2 – 5,6]	< 0,01	3,1 [1,6 – 5,8]	<0,01	2,6 [0,98 – 6,9]	0,06

Die Analysen wurden anhand der Validierungskohorte (n = 486) durchgeführt. Die Werte sind als Odds Ratios (OR) mit deren 95% Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Adjustiert nach Alter und Geschlecht = adjustiert nach > 65 Jahren und Frauen; E = mitrale früh-diastolische Höchstgeschwindigkeit; GFR = glomeruläre Filtrationsrate (geschätzt nach CKD-EPI Formel); GLS = LV globaler longitudinaler systolischer Strain (in absoluten Werten); HI = Herzinsuffizienz; LAVI = LA Volumen Index; TDI = Gewebedoppler-Ultraschall; TR = Trikuspidalinsuffizienz. Quelle: In Anlehnung an Braunauer et al.³¹



Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals gezeigt werden, dass die myokardiale Funktion des linken Atriums eine gute und potentiell nützliche Methode darstellt, die LV diastolische Funktion nicht-invasiv zu bestimmen. Es erwies sich einerseits, dass anhand des LA Strains bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und normaler systolischer und diastolischer LV Funktion frühe kardiale Veränderungen nachgewiesen werden können. Andererseits gelang mittels einer Integration der LV und LA Funktion in Form eines LA Füllungsindex (i.e. $E / LA \text{ Strain Quotient}$) die Einschätzung erhöhter LV Füllungsdrücke mit angemessener Genauigkeit. Hinsichtlich der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse konnte eine signifikante Assoziation zwischen einem eingeschränkten LA Strain und Dyspnoe sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren festgestellt werden. Somit könnte die myokardiale Funktion des linken Atriums eine sensitive Methode darstellen, die eine sinnvolle Ergänzung zu konventionellen echokardiographischen Parametern sein könnte.

Nützlichkeit der myokardialen Funktion des linken Atriums als diastolischer Parameter

Das linke Atrium ist nicht nur eine steife Kammer, die eine Verbindung zwischen der pulmonalen Zirkulation und dem linken Ventrikel herstellt, sondern gewährleistet durch seine spezifischen Funktionen eine optimale Füllung des linken Ventrikels.¹³⁻¹⁹ Zu den Funktionen des linken Atriums gehört zum einen die Dehnung während der LV Systole, die auch als Reservoir-Funktion bezeichnet wird und zum anderen die aktive Kontraktion am Ende der LV Diastole, die auch als Pumpfunktion bezeichnet wird.¹³⁻¹⁹ Diese Funktionen haben nicht nur pathophysiologische Relevanz, sondern sie können seit der Einführung funktioneller LA Analysen auch gemessen und somit für die Diagnostik verwendet werden.¹³⁻¹⁹ Funktionelle LA Analysen umfassen einerseits volumetrische Parameter, wie den LA Expansionsindex ($[\text{maximales Volumen} - \text{minimales Volumen}] / \text{minimales Volumen}$) und die LA totale Entleerungsfraktion ($[\text{maximales Volumen} - \text{minimales Volumen}] / \text{maximales Volumen}$) und andererseits Parameter der 2D Speckle-tracking Echokardiographie.^{15,26} Mit der 2D Speckle-tracking Echokardiographie kann die myokardiale Funktion des linken Atriums bestimmt werden indem die Verformung des Myokards direkt gemessen wird.^{22,23} Dafür werden Markierungspunkte, sogenannte „Speckles“, gleichmäßig innerhalb des Myokards in normalen B-Modus Bildern verteilt und von einer semi-automatisierten Software Bild-für-Bild während des Herzzyklus verfolgt.^{22,23} Diese Technik wurde zwar ursprünglich zur Untersuchung des linken Ventrikels entwickelt, große Studien zeigten aber auch eine gute Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit bei ihrer Anwendung am linken Atrium.^{24,25} Unter den Parametern der 2D Speckle-tracking Echokardiographie wird zwischen dem Strain und der „Strain Rate“ unterschieden, wobei der Strain die prozentuale Verformung des Myokards widerspiegelt und die „Strain Rate“ die Geschwindigkeit dieser Verformung.^{22,23} In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in Übereinstimmung mit früheren Studien,^{26,32} dass von

allen volumetrischen und 2D Speckle-tracking echokardiographischen Parametern der LA Strain die höchste Sensitivität aufweist frühe kardiale Veränderungen nachzuweisen.

Von besonderer Nützlichkeit könnte dieser sensitive LA Parameter in der Diagnostik der LVDD sein.¹³⁻¹⁹ Die LVDD ist gekennzeichnet durch eine eingeschränkte Relaxationsfähigkeit des LV Myokards, durch reduzierte Rückstellungskräfte und entsprechend durch eine reduzierte früh-diastolische Saugwirkung sowie durch erhöhte LV Steifigkeit.⁶⁻⁹ Aufgrund dieser Veränderungen kann der linke Ventrikel nur durch einen Anstieg des Füllungsdrucks adäquat gefüllt werden, weshalb erhöhte LV Füllungsdrücke ohne ein erhöhtes LV end-diastolisches Volumen ein starkes Anzeichen für eine manifeste LVDD darstellen.^{8,9} Das linke Atrium steht während der Öffnung der Mitralklappe in der Diastole in direkter Verbindung zum linken Ventrikel, weshalb die erhöhten LV Füllungsdrücke im Rahmen einer LVDD auf das LA Myokard übertragen werden.¹³⁻¹⁹ Die daraus resultierenden Folgen umfassen einen erhöhten LA Druck, eine erhöhte LA Wandspannung, eine Verminderung der pulmonalvenösen Entleerung und eine verminderte LA Füllung.¹³⁻¹⁹ Folglich könnten strukturelle und funktionelle LA Veränderungen Surrogatparameter für die LVDD darstellen.¹³⁻¹⁹ Bislang wird der LA Volumen Index, der das Volumen des linken Atriums in Relation zur Körperoberfläche setzt, als einziger LA Parameter von der ASE und der EACVI zur Einschätzung der diastolischen LV Funktion empfohlen.⁹ Während dieser volumetrische LA Parameter den kumulativen Effekt von erhöhten LV Füllungsdrücken adäquat widerspiegelt, ist dessen Aussagekraft in frühen Krankheitsstadien jedoch begrenzt.^{9,19-21} In Übereinstimmung mit früheren Studien^{20,21} konnten auch in der vorliegenden Untersuchung bei einem großen Anteil an Patienten mit normalem LA Volumen Index ein erniedrigter LA Strain und diastolische Veränderungen nachgewiesen werden.

Neben dem mechanischen Druck könnten auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche mit einer LVDD assoziiert sind, wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, das linke Atrium genauso beeinträchtigen wie den linken Ventrikel.^{33,34} Allen diesen LA Veränderungen liegt vermutlich ein fibrotischer Umbau des LA Myokards zugrunde, der die Funktionsfähigkeit dieser Herzkammer einschränkt.^{33,34} In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich bei einigen Patienten kardiale Veränderungen am linken Atrium manifestieren können obgleich normaler LV Funktion, weshalb der LA Strain als zusätzlicher Parameter nützlich sein könnte, um diese Patienten zu erkennen. Nichtsdestotrotz sollten Herzkammern nicht einzeln sondern in ihrer Gesamtheit betrachtet werden und es gilt ihre enge anatomische Beziehung und diastolische funktionelle Koppelung zu beachten.^{13,16,19} In der Tat stellte sich in dieser Untersuchung heraus, dass auch bei normaler LV Funktion, LA Veränderungen häufiger bei Patienten mit geringfügigen LV diastolischen Auffälligkeiten (definiert als eingeschränkter LV globaler longitudinaler systolischer Strain oder eingeschränkte mitrale e' Geschwindigkeiten) vorlagen. Während also kardiovaskuläre Risikofaktoren tatsächlich zu fibrotischen Veränderungen im linken Atrium führen könnten, welche bei einigen Patienten früher nachweisbar sein könnten als eine LV Dysfunktion, ziehe ich auf Grundlage meiner Ergebnisse in Betracht, dass subklinische LV systolische und diastolische Veränderungen als Begleitfaktoren oder sogar direkte Ursache für die frühen LA Strain Veränderungen bei diesen Patienten vorliegen könnten.

Wie der komplexe Algorithmus der ASE und der EACVI bereits verdeutlicht, kann ein einzelner Parameter der multifaktoriellen Pathophysiologie der LVDD kaum gerecht werden.^{9,35,36} Vielmehr könnte es anhand eines Indexes, der LV und LA Messungen integriert, gelingen, der diagnostischen Herausforderung der LVDD gerecht zu werden. Der LA Füllungsindex berücksichtigt nicht nur den aktuellen Füllungsstatus des Patienten (i.e. mitrale E Geschwindigkeit), sondern auch dessen LA funktionelle Einschränkung (i.e. LA Strain). Letztere wird nicht nur durch erhöhte LV Füllungsdrücke beeinflusst, sondern auch durch myokardiale Veränderungen als Folge von kardiovaskulären Risikofaktoren oder kardiovaskulären Erkrankungen, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer koronaren Herzerkrankung. In Übereinstimmung mit diesen pathophysiologischen Überlegungen wies der LA Füllungsindex in der vorliegenden Untersuchung eine hohe diagnostische Genauigkeit auf, erhöhte LV Füllungsdrücke zu bestimmen.

Neben der hohen Sensitivität des LA Strains, wies dieser Parameter in der vorliegenden Untersuchung auch eine adäquate Spezifität auf. In dieser Hinsicht zeigte sich, dass niemand in der Kontrollgruppe ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren einen eingeschränkten LA Strain hatte. Auch ein eingeschränkter LA Füllungsindex lag bei weniger als zwei Prozent der Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Daher konnte in dieser Untersuchung demonstriert werden, dass die Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität Vorteile gegenüber konventionellen Parametern innehaben könnte und dass die Messung des LA Strains für die frühzeitige und zuverlässige Erkennung von kardialen Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von Nutzen sein könnte.

Klinische Relevanz der myokardialen Funktion des LA

Während im klinischen Alltag bei der echokardiographischen Untersuchung von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bislang hauptsächlich die systolische und die diastolische Funktion des linken Ventrikels sowie der LA Volumen Index beurteilt werden,⁹ legen die Ergebnisse dieser Untersuchung nahe, dass bei Patienten mit normaler systolischer und diastolischer LV Funktion sowie normalem LA Volumen Index zusätzliche LA Strain Messungen eine sinnvolle Ergänzung darstellen könnten, um frühe kardiale Veränderungen zu erkennen. In diesem Sinne konnte bei rund zwei von zehn Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein eingeschränkter LA Strain nachgewiesen werden obgleich eine normale systolische und diastolische LV Funktion gemäß konventioneller Kriterien bestand. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass Patienten mit erhaltener LV systolischer und diastolischer Funktion und normalem LA Volumen Index signifikant häufiger unter Belastungsdyspnoe litten, wenn sie einen eingeschränkten LA Strain aufwiesen. Deshalb deutet diese Untersuchung darauf hin, dass LA Strain Messungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hilfreich sein könnten, nicht nur um frühe kardiale Veränderungen nachzuweisen, sondern auch um ein Korrelat für die Belastungsdyspnoe dieser Patienten zu finden.

Ein erhöhter LA Füllungsindex war in dieser Untersuchung signifikant mit Dyspnoe und der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz assoziiert, selbst nach einer ausführlichen Adjustierung nach klinischen und diastolischen Variablen. Diese Ergebnisse stimmen mit einer früheren Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern überein, die ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten E / LA Strain Quotienten und sowohl der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz als auch kardiovaskulären Ereignissen nachwies.²⁹ Zusätzlich konnte im Rahmen dieser Untersuchung gezeigt werden, dass alle linksatrialen Parameter enger mit der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz assoziiert waren, als LV diastolische Parameter. Dies unterstreicht die zunehmende Beachtung von Veränderungen am linken Atrium im Rahmen diastolischer Funktionsstörungen. Demzufolge sind weitere größere und prospektive Studien indiziert, um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu validieren, da diese Untersuchung nahe legt, dass die Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums nicht nur diagnostischen Wert inne hat, sondern auch eine hohe klinische Relevanz aufweist.

Limitationen

Diese Untersuchung hat Limitationen, die in Betracht gezogen werden müssen. Zum einen sollte der Zusammenhang zwischen dem LA Füllungsindex und der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz vielmehr als Assoziation statt als kausaler Zusammenhang betrachtet werden, da die Häufigkeit der Hospitalisierung durch eine retrospektive Analyse der digitalen Patientenakten bestimmt wurde. Deshalb sind prospektive Studien notwendig um den prognostischen Wert des LA Füllungsindex zu bestätigen. Zum anderen waren Daten von invasiven Messungen nur bei einer kleinen Untergruppe der Patienten vorhanden, weshalb diese Analysen eine weitergehende Validierung erfordern. Im Weiteren haben wir keine histologische Untersuchung der Fibrose im linken Atrium durchgeführt, dem vermeintlichen pathophysiologischen Korrelat für eine eingeschränkte myokardiale Funktion. Aus diesem Grund sind Überlegungen zur Rolle von fibrotischen Prozessen im Rahmen früher kardialer LA Strain Veränderungen vielmehr als hypothetisch statt als Ergebnisse dieser Studie zu bewerten. Hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit des LA Strains ist anzumerken, dass im Gegensatz zu konventionellen diastolischen LV Parametern (wie z.B. die e' Geschwindigkeit, der E/e' Quotient und der LA Volumen Index), die weit verbreitet sind und direkt auf dem Ultraschallgerät bestimmt werden können, LA Strain weniger gut bekannt ist und eine zusätzliche Off-line-Analyse erfordert. Darüber hinaus wurden Patienten mit Vorhofflimmern von dieser Untersuchung ausgeschlossen, weshalb die Ergebnisse dieser Untersuchung nur auf Patienten im Sinusrhythmus angewendet werden sollten. Zum Schluss ist zu erwähnen, dass Speckle-tracking Analysen herstellerabhängig sind, weshalb die Ergebnisse dieser Untersuchung im Kontext der verwendeten Ultraschall-Software betrachtet werden sollten und zwar dem Echo-Pac von GE.

Schlussfolgerung

Die Messung der myokardialen Funktion des linken Atriums stellt eine potentiell nützliche Methode in der Diagnostik der LVDD dar. Es erwies sich einerseits, dass die Messung des LA Strains für die frühzeitige Erkennung von kardialen Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von Nutzen sein könnte. Andererseits könnten anhand eines neuen LA Füllungsindex erhöhte LV Füllungsdrücke mit hoher diagnostischer Genauigkeit nicht-invasiv abgeschätzt werden. Der signifikante Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten myokardialen LA Funktion und Dyspnoe sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren deutet zudem auf eine hohe klinische Relevanz dieser Methode hin. Folglich sind weitere größere und prospektive Studien indiziert, da die myokardiale Funktion des linken Atriums eine potentiell nützliche Ergänzung zu konventionellen echokardiographischen Parametern sein könnte.

Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.

6. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, Rutten FH. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Nov;15(6):477-493.
7. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52.
8. Chung CS, Shmuylovich L, Kovács SJ. What global diastolic function is, what it is not, and how to measure it. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Nov;309(9):H1392-406.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
11. Sato K, Grant ADM, Negishi K, Cremer PC, Negishi T, Kumar A, Collier P, Kapadia SR, Grimm RA, Desai MY, Griffin BP, Popović ZB. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *Am Heart J*. 2017 Jul; 189:28-39.
12. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, Leite-Moreira A, Azevedo A. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Apr 1;19(4):380-386.
13. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M, Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev*. 2016 Jan;21(1):65-76.
14. Lo Q, Thomas L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *Australas J Ultrasound Med*. 2010 Feb;13(1):14-26.
15. Lupu S, Mitre A, Dobreanu D. Left atrium function assessment by echocardiography - physiological and clinical implications. *Med Ultrason*. 2014 Jun;16(2):152-9.

16. Cameli M, Mandoli GE, Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017 Jan;22(1):123-131.
17. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, Brutsaert D, Boudoulas H. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Nov;18(11):1307-1320.
18. Rossi A, Gheorghiade M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance. *Circ Heart Fail.* 2014 Nov;7(6):1042-9.
19. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, Cameli M. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? *Heart Fail Rev.* doi: 10.1007/s10741-019-09889-9. [Epub ahead of print]
20. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018 Oct;11(10):1405-1415.
21. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Lefkowitz M, Bransford T, Shi V, Packer M, McMurray JJ, Shah AM, Solomon SD; PARAMOUNT Investigators. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014 Oct;16(10):1096-103.
22. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun 1;19(6):591-600.
23. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 May;27(5):463-78.
24. Kim DG¹, Lee KJ, Lee S, Jeong SY, Lee YS, Choi YJ, Yoon HS, Kim JH, Jeong KT, Park SC, Park M. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography.* 2009 Nov;26(10):1179-87.
25. Saraiva RM¹, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD, Klein AL. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Feb;23(2):172-80.
26. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Osmanoglou

- E, Kühnle Y, Düngen HD, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt LH. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;16(4):364-72.
27. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017 Jul;10(7):735-743.
28. Khan UA, de Simone G, Hill J, Tighe DA, Aurigemma GP. Depressed atrial function in diastolic dysfunction: a speckle tracking imaging study. *Echocardiography*. 2013 Mar;30(3):309-16.
29. Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Lee HH, Lee CS, Yen HW, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2016 Feb 1; 6:17318.
30. Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA. Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 May;34(5):701-711.
31. Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA. Potential usefulness and clinical relevance of a novel left atrial filling index to estimate left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar 1;21(3):260-269.
32. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, Mondillo S. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 15;110(2):264-9.
33. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AE, Marwick TH, Thomas L. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec;13(12):1016-23.
34. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017 Jan;10(1):65-77.
35. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):38-48.
36. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):228-244.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kerstin Braunauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Myokardiale Funktion des linken Atriums in der Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion / Myocardial function of the left atrium in the assessment of left ventricular diastolic dysfunction“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autorinnen oder Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertung und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an den Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Kerstin Braunauer hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1

Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA.

Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function.

Int J Cardiovasc Imaging. 2018 May;34(5):701-711.

Beitrag im Einzelnen:

Das Konzept dieser Studie habe ich mit freundlicher Unterstützung durch Dr. Morris und PD Dr. Düngen erstellt. Anschließend habe ich zwischen 2016 und 2017 die digitalen Krankenakten der Patienten selbstständig durchgesehen, einerseits, um die Häufigkeit der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu ermitteln, andererseits, um Laborparameter zu erheben und mögliche Komorbiditäten zu erfassen. Die echokardiographische Analyse erfolgte durch Dr. Morris zwischen 2009 und 2015. Die statistische Analyse des umfangreichen Datensatzes sowie die Interpretation der Ergebnisse habe ich selbstständig durchgeführt. Ebenso habe ich selbstständig den Entwurf des Manuskripts erstellt, einschließlich aller Tabellen und Abbildungen, außer Abbildung 1 (erstellt durch Dr. Morris). Für die kritische Überarbeitung des Manuskripts danke ich den oben genannten Koautoren.

Publikation 2:

Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA.

Potential usefulness and clinical relevance of a novel left atrial filling index to estimate left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;21(3):260-269.

Beitrag im Einzelnen:

Die Idee des linksatrialen Füllungsindex habe ich gemeinsam mit Dr. Morris entwickelt und ebenso haben wir beide gemeinsam das Konzept dieser Studie erstellt. Anschließend habe ich zwischen 2016 und 2017 die digitalen Krankenakten der Patienten selbstständig durchgesehen, einerseits, um die Häufigkeit der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu ermitteln, andererseits, um Laborparameter zu erheben und mögliche Komorbiditäten zu erfassen. Die echokardiographische Analyse erfolgte durch Dr. Morris zwischen 2009 und 2015. Die statistische Analyse des umfangreichen Datensatzes sowie die Interpretation der Ergebnisse habe ich in Zusammenarbeit mit Dr. Morris durchgeführt, ebenso haben wir in Zusammenarbeit den Entwurf des Manuskripts verfasst. Die folgende Nummerierung der Tabellen und Abbildungen entspricht jener der Publikation. Die Abbildungen 1 und 4 ebenso wie die Tabelle 5 habe ich selbstständig erstellt mit freundlicher Bereitstellung der echokardiografischen Bilder durch Dr. Morris. Die Abbildung 3 und die Tabellen 1 und 2 habe ich gemeinsam mit Dr. Morris erstellt, hierbei trug Dr. Morris insbesondere die inhaltliche Ausrichtung bei, während ich die Darstellung umsetzte. Die Abbildung 2 und die Tabellen 3 und 4 wurden durch Dr. Morris erstellt. Für die kritische Überarbeitung des Manuskripts danke ich den oben genannten Koautoren.

Publikation 3:

Morris DA, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Frydas A, **Braunauer K**, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E.

Potential usefulness and clinical relevance of left atrial strain in addition to left atrial volume index to detect left ventricular diastolic abnormalities.

J Am Coll Cardiol Img. 2018 Oct;11(10):1405-1415.

Beitrag im Einzelnen:

Für diese Publikation habe ich zwischen 2016 und 2017 die digitalen Krankenakten der Patienten selbstständig durchgesehen, einerseits, um die Häufigkeit der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu ermitteln, andererseits, um Laborparameter zu erheben und mögliche Komorbiditäten zu erfassen. Zusätzlich habe ich durch eine kritische Überarbeitung des Manuskripts zu dieser Publikation beigetragen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1:

Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA.

Early Detection of Cardiac Alterations by Left Atrial Strain in Patients with Risk for Cardiac Abnormalities with Preserved Left Ventricular Systolic and Diastolic Function.

Int J Cardiovasc Imaging. 2018 May;34(5):701-711.

Journal Impact Factor (2017): 2,04

Rang in der Kategorie „Cardiac and Cardiovascular Systems”: 71/128

Eigenfaktor Score: 0,008

The International Journal of Cardiovascular Imaging (2018) 34:701–711
<https://doi.org/10.1007/s10554-017-1280-2>

ORIGINAL PAPER



Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function

Kerstin Braunauer¹ · Elisabeth Pieske-Kraigher¹ · Evgeny Belyavskiy¹ · Radhakrishnan Aravind-Kumar¹ · Martin Kropf¹ · Robin Kraft¹ · Athanasios Frydas¹ · Esteban Marquez³ · Engin Osmanoglou⁴ · Carsten Tschöpe^{1,2} · Frank Edelmann^{1,2,5} · Burkert Pieske^{1,2,5,6} · Hans-Dirk Düngen^{1,2} · Daniel A. Morris¹

Received: 9 August 2017 / Accepted: 15 November 2017 / Published online: 23 November 2017
© Springer Science+Business Media B.V., part of Springer Nature 2017

Der Volltext der Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Der Volltext ist verfügbar unter:

Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA. Early Detection of Cardiac Alterations by Left Atrial Strain in Patients with Risk for Cardiac Abnormalities with Preserved Left Ventricular Systolic and Diastolic Function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 May;34(5):701-711. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1280-2>.

Publikation 2:

Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA.

Potential Usefulness and Clinical Relevance of a Novel Left Atrial Filling Index to Estimate Left Ventricular Filling Pressures in Patients with preserved Left Ventricular Ejection Fraction.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;21(3):260-269.

Journal Impact Factor (2017): 8,34

Rang in der Kategorie „Cardiac and Cardiovascular Systems”: 10/128

Eigenfaktor Score: 0,02



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2020) **21**, 260–269
doi:10.1093/ehjci/jez272

Potential usefulness and clinical relevance of a novel left atrial filling index to estimate left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction

**Kerstin Braunauer¹, Hans-Dirk Düngen^{1,2}, Evgeny Belyavskiy¹,
Radhakrishnan Aravind-Kumar¹, Athanasios Frydas¹, Martin Kropf^{1,3},
Feiqiong Huang¹, Esteban Marquez⁴, Marijana Tadic¹, Engin Osmanoglou⁵,
Frank Edelmann^{1,2,3}, Carsten Tschöpe^{1,2}, Leif-Hendrik Boldt¹, Burkert Pieske^{1,2,3,6},
Elisabeth Pieske-Kraigher¹, and Daniel A. Morris^{1,2,3*}**

¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité University Medicine Berlin - Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; ²German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Germany; ³Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; ⁴Private Clinic of Radiology (Q-Diagnostica-Scanner Murcia), Murcia, Spain; ⁵Department of Internal Medicine and Cardiology, Meodclinic, Berlin, Germany; and ⁶Department of Internal Medicine and Cardiology, German Heart Center, Berlin, Germany

Received 22 June 2019; editorial decision 30 September 2019; accepted 8 October 2019; online publish-ahead-of-print 18 November 2019

Der Volltext der Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Der Volltext ist verfügbar unter:

Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA. Potential Usefulness and Clinical Relevance of a Novel Left Atrial Filling Index to Estimate Left Ventricular Filling Pressures in Patients with preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;21(3):260-269. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez272>.

Publikation 3:

Morris DA, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Frydas A, **Braunauer K**, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E.

Potential Usefulness and Clinical Relevance of Left Atrial Strain in Addition to Left Atrial Volume Index to Detect Left Ventricular Diastolic Abnormalities.

J Am Coll Cardiol Img. 2018 Oct;11(10):1405-1415.

Journal Impact Factor (2017): 10,25

Rang in der Kategorie „Cardiac and Cardiovascular Systems”: 7/128

Eigenfaktor Score: 0,02

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 11, NO. 10, 2018

Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction



Daniel A. Morris, MD,^a Evgeny Belyavskiy, MD,^a Radhakrishnan Aravind-Kumar, MD,^a Martin Kropf, MSc,^a Athanasios Frydas, MD,^{a,b} Kerstin Braunauer,^a Esteban Marquez, MD,^c Maximilian Krisper, MD,^a Ruhdja Lindhorst, MD,^a Engin Osmanoglou, MD,^d Leif-Hendrik Boldt, MD,^a Florian Blaschke, MD,^a Wilhelm Haverkamp, MD,^a Carsten Tschöpe, MD,^{a,b} Frank Edelmann, MD,^{a,b,e} Burkert Pieske, MD,^{a,b,d,f} Elisabeth Pieske-Kraigher, MD^a

Der Volltext der Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Der Volltext ist verfügbar unter:

Morris DA, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Left Atrial Strain in Addition to Left Atrial Volume Index to Detect Left Ventricular Diastolic Abnormalities. J Am Coll Cardiol Img. 2018 Oct;11(10):1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.029>.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, Frydas A, Marquez E, Osmanoglou E, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Morris DA.

Early Detection of Cardiac Alterations by Left Atrial Strain in Patients with Risk for Cardiac Abnormalities with Preserved Left Ventricular Systolic and Diastolic Function

Int J Cardiovasc Imaging. 2018 May;34(5):701-711.

Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, **Braunauer K**, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E.

Potential Usefulness and Clinical Relevance of Left Atrial Strain in Addition to Left Atrial Volume Index to Detect Left Ventricular Diastolic Abnormalities

J Am Coll Cardiol Img. 2018 Oct;11(10):1405-1415.

Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA.

Potential Usefulness and Clinical Relevance of a Novel Left Atrial Filling Index to Estimate Left Ventricular Filling Pressures in Patients with preserved Left Ventricular Ejection Fraction.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;21(3):260-269.

Berlin, 01.03.2020

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen und Dr. med. Daniel A. Morris für ihr entgegengebrachtes Vertrauen sowie ihre ausführliche Anleitung und fortwährende Unterstützung bei meiner Forschungsarbeit.

Im Weiteren danke ich dem Team des Echokardiographie Core Labs Berlin sowie der Abteilung für Kardiologie der Charité – Campus Virchow Klinikum für ihre herzliche Aufnahme und Mitwirkung an diesem Forschungsprojekt.

Zuletzt möchte ich meinen größten Dank meinen Eltern aussprechen, die mich auf jedem Schritt meines Weges unterstützen, genauso wie meinen Freunden, durch die mein Studium zu einer so schönen Erfahrung wurde.